

[First Hit](#) [Previous Doc](#) [Next Doc](#) [Go to Doc#](#)**End of Result Set**☐ [Generate Collection](#) [Print](#)

L7: Entry 2 of 2

File: JPAB

Mar 31, 1980

DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 55045601 A

TITLE: LONG-ACTING CEPHALEXIN AND ITS PREPARATION

Abstract Text (2):

CONSTITUTION: A long-acting granular remedy containing cephalexin and a hardened oil and having an ethyl cellulose coating layer, is prepared by (1) mixing a core substance with a bonding agent (e.g. ethyl cellulose) sprayed to the core in the presence of cephalexin and the hardened oil (e.g. lavery wax), to give the granules, and (2) spraying an ethyl cellulose coating solution to the surface of the granules. Preferably the ratio of cephalexin to the hardened oil is 5:5~3:7 (by weight) and the amount of the ethyl cellulose coated is 2~5wt% on the basis of the total weight. When cephalexin is compounded with a hardened oil and further coated with a protecting layer, elution of cephalexin is prolonged and moderate disintegration is attained to give the maximum concentration of the cephalexin at 4~5hr after administration.

[Previous Doc](#) [Next Doc](#) [Go to Doc#](#)

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭55-45601

⑤ Int. Cl.³
A 61 K 9/62

識別記号

庁内整理番号
7057-4C

④ 公開 昭和55年(1980)3月31日

発明の数 3
審査請求 未請求

(全 7 頁)

⑥ 持続性セファレキシシン製剤およびその製造方法

⑦ 特 願 昭53-117467

⑧ 出 願 昭53(1978)9月26日

⑨ 発 明 者 長谷川正樹
静岡県田方郡修善寺町牧之郷23
0-16

⑩ 発 明 者 福島満

⑪ 発 明 者 静岡県田方郡菰山町多田470
相川練二
静岡県田方郡大仁町三福632-1

⑫ 出 願 人 東洋醸造株式会社
静岡県田方郡大仁町三福632の1

⑬ 代 理 人 弁理士 猪股弘子

明 細 書

1. 発明の名称

持続性セファレキシシン製剤およびその製造方法

2. 特許請求の範囲

- (1) セファレキシシンおよび硬化油を含有した粒の表面をエチルセルロースで被覆した持続性粒状製剤。
- (2) セファレキシシン：硬化油が5:5~3:7(重量)である特許請求の範囲第1項記載の持続性粒状製剤。
- (3) 粒子の大きさが16~20ミクロンメッシュである特許請求の範囲第1項記載の持続性粒状製剤。
- (4) エチルセルロースの被覆重量が粒状製剤重量に対して2~5%である特許請求の範囲第1項記載の持続性粒状製剤。
- (5) セファレキシシンおよび硬化油の存在下、核物質に結合剤を噴霧しながら混合して造粒し、次いでその表面にエチルセルロース被覆液を

噴霧することを特徴とする持続性粒状製剤の製造方法。

- (6) 結合剤がエチルセルロースである特許請求の範囲第1項記載の製造方法。
- (7) セファレキシシンおよび硬化油を含有した粒剤と被覆剤の表面をエチルセルロースで被覆した粒剤とからなる持続性粒状製剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明はセファレキシシンの持続性製剤に関する。

セファレキシシンはセファロsporin系の経口用抗生物質であり、多くの感染症に対して有効であるが、体内吸収が速やかであり、かつ尿中排泄も速いため、その投与回数を多くすることによりその有効血中濃度を保つ必要があつた。

本発明者らはセファレキシシンについて投与回数の少なくすむ製剤、すなわち効力が長時間持続する製剤を開発するため種々検討を行なつて来たが、従来の持続性医薬製剤において行なわれていたようにエチルセルロースで粒子表面

を被覆する方法では、セフアレキシンの場合充分な効果は得られなかつた。すなわち、セフアレキシン粒剤に常にエチルセルロースを被覆した製剤では、エチルセルロースの被覆量によつてセフアレキシンの放出が著るしく遅くなるか、あるいは反対に殆んど徐放効果がないかのいずれかとなり、薬物の放出コントロールが困難であつた。

ところがセフアレキシニンに硬化油を配合して粒状化すると、摂取時の薬剤の濡れが改善されてセフアレキシンの溶出を遅延させ、それが薬効の持続化に利用しうるものであることを見出した。そしてかかる知見にもとづきセフアレキシン持続性製剤の実用化を試みた結果、上記粒剤にさらにエチルセルロースの被覆を施すと、適度の崩壊性をもち血中濃度が投与後約4~5時間でピークに達する良好な持続性製剤が得られることを見出した。また、かかる粒状製剤とセフアレキシニンに硬化油を配合して粒状化しただけの未被覆粒状製剤とを混合した製剤も、実

(3)

ど)が挙げられる。

本発明の粒剤を製造するには、核物質を遠心流動造粒装置に入れ、これにセフアレキシニンおよび硬化油を加えて結合剤を噴霧するか、または結合剤を噴霧しながらセフアレキシニンおよび硬化油を散布して造粒する。得られる粒子の大きさは16~20 米国メッシュが好ましい。粒子表面をエチルセルロースで被覆するに当つては、一旦上記粒剤を乾燥した後、再び同装置を用いてエチルセルロース被覆液をスプレーすればよい。結合剤としては、エチルセルロース、HP-55(ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート：信越化学)、ABA(ポリビニルアセタールジエチルアミノアセタート：三共)、CABP(セルロースアセタートジブチルアミノヒドロキシプロピルエーテル：和光純薬)、MPM-67(3-メチル-5-ビニルピリジンメタクリレート-メタクリル酸コポリマー：田辺製薬)等が使用しうる。結合剤はアルコール、アルコール-水、アセトン-アルコール、アル

(5)

用個値の高い良好な持続性製剤であることを認めた。

本発明はかかる知見にもとづいてなされたものである。

すなわち、本発明はセフアレキシニンおよび硬化油を含有し、その表面をエチルセルロースで被覆した持続性粒状製剤およびその製造方法に関し、またさらに本発明はセフアレキシニンおよび硬化油を含有した粒剤と該粒剤の表面をエチルセルロースで被覆した粒剤とからなる持続性粒状製剤に関する。

本発明において使用する硬化油は製剤上許容される水不溶性物質であつて、植物性、動物性のいずれでもよく、例えばパラフィンロウ、カルナウバロウ、鯨ロウ、蜜ロウ、カスターワックス(castor wax)、硬化牛脂、水素添加植物油(例えば水素添加ヒマシ油：ラブリワックス101(フロイント産業KK)、水素添加ナタネ油：ラブリワックス102(フロイント産業KK)、TP-9(日本油脂)、水素添加ラツカセイ油な

(4)

コール-メチレンクロライドなどの溶媒中1~5%被としたものがよい。これ以上の濃度では濡れが悪い粒剤ができ、これ以下の濃度では造粒中に粒が摩耗してしまつて粒剤形成が充分行なわれない。表面被覆に用いるエチルセルロースは、好ましくは10センチボイズであるが50センチボイズでもよく、やはりアルコール、アルコール-水、アセトン-アルコール、アルコール-メチレンクロライドなどに溶解した溶液として用いる。エチルセルロースの粘度が高すぎると被覆工程に時間がかかり、粘度が低いと膜形成が悪くなる。核物質として用いるのは42~60 米国メッシュ(0.355~0.25mm)のものでグラニュー糖、乳糖、マンニトールなどの結晶性物質がよいが、この大きさのものでかつ医薬用として適した物質であれば他のいかなるものでもよい。エチルセルロースの被覆量は後記する実験で明らかのように粒剤重量に対して2~5%がよい。

次に本発明の粒剤について行なつた一連の実

(6)

験を示し、本発明の効果を説明する。

第1図はエチルセルロース被覆のみを施したセファレキシム製剤の溶出性を示したものである(比較例)。賦形剤として白糖を用い、セファレキシム含量200mg力価/粒、粒度16~20メッシュとした粒剤を50cpsのエチルセルロースのアルコール溶液を結合剤として用いて被覆した。エチルセルロース量を粒剤重量に対して1, 2, 3, 5および7%とした各粒剤についてセファレキシムの溶出率を測定した結果、1~3%量では徐放性効果が殆んどあらわれず、7%以上の場合は放出性が著るしく遅れたことが明らかとなつた。

第2~3図はセファレキシムと硬化油とを混合して粒剤としたものについて、セファレキシム：硬化油の比と溶出性との関係調べたものである。セファレキシム：硬化油(ラブリワックス使用)を3:7(a剤)、5:5(b剤)、7:3(c剤)としたものおよび対照(通常のセファレキシム粒剤)について実験を行ない、それぞ

(7)

れのpH1.2およびpH7.5の液中における溶出率の経時変化を測定した。その結果、硬化油の量よりセファレキシムの量の方が多い時は徐放性は認められなかつたが、セファレキシム：硬化油が1:1以上になると徐放性が認められる。この場合a剤についてはpH1.2およびpH7.5とも同じ結果であつたが、bおよびc剤についてはpH7.5の方が徐放性を示した。これらの各剤を食後および空腹時に500mg力価づつヒト6人に投与し、血中濃度を測定したのが第4~7図および第4~7図である。この場合、対照およびa剤では食後および空腹時とも同じ種類のカーブを示したが、b剤では食後投与の時2時間に、c剤では3時間にピークを得、空腹時投与ではb、cとも持続性を示しながらもAUC(血中濃度下面積)は食後投与に比しかなり小さかつた。b剤およびc剤の食後投与で持続性が現われたのは、食事の影響で剤の胃内滞留時間が大となつたためであろう。またb剤およびc剤の空腹時投与でAUCが小さかつたのは、吸収部

(8)

位を速やかに通過してしまつたためであろう。

第5~6図は上記bおよびc剤に10cpsのエチルセルロースのアルコール溶液を被覆したものについて溶出性を測定したものである。その結果、エチルセルロースを粒剤重量に対し2%被覆したb剤(b-2と表示する)およびc剤(c-2と表示する)では非コーティング剤の3~4倍、5%被覆したb剤およびc剤(それぞれb-5およびc-5と表示する)ではさらに溶出速度が遅延した。pH1.2およびpH7.5ともb-5剤が最も良好な結果を示した。50cpsのエチルセルロースについても同様な実験を行なつたところ、上記の結果と大差のない結果が得られた。

第7図は上記のb-2剤、b-5剤、c-2剤およびc-5剤の各々を500mg力価づつヒト6人に食後30分投与し血中濃度を測定した結果を示すものである。その結果、b-5剤およびc-2剤は同程度のカーブを示し、5時間にそのピークが現われ、以後漸減して12時間で

(9)

は0.37 μ g/mlであつた。b-2剤では4時間にピークを示したがb-5、c-5より劣り、10時間で0.47 μ g/mlを示した。またc-5ではピークはb-5と同じであつたが、AUCがかなり小さかつた。

第8図はb剤とb-5剤とを1:1に混合してヒトに投与して得た血中濃度曲線である。投与は上記と同じく食後30分、500mg力価づつである。この場合は初期から約8時間まで有効な濃度を維持した。(なお、セファレキシムの有効血中濃度は3.17 μ g/mlである)

上記実験において、溶出性の測定は、300mlビーカーに試験液(薬局方所載の崩壊試験法で用いる試験液)200mlおよび試験製剤1粒を入れ、100r.p.mにて攪拌して経時的にサンプリングし、サルミナ・ルテアATCC9341を用いるバイオアッセイによりセファレキシムを測定することによつて行なつた。

以上の結果からみると、硬化油の量はセファレキシムと同量もしくはそれ以上がよく、最も

(10)

好ましいのは α - β 剤、すなわちセファレキシ
ン：硬化油が3：3でエチルセルロース被覆を
5 μ 施したものまたはそれとエチルセルロース
被覆のないものと1：1混合剤であつた。ま
た、投与時は食後が好ましい。

本発明の製剤を食後30分時に内服すると、
セファレキシンは消化管中で体液中に徐々
に吸収され持続性の血中濃度を示す。

次に実施例によつて本発明を説明する。

実施例1

42~60米国メツシユのグラニュー糖500g
を遠心流動造粒装置（フロイント産業株式会
社製CF-360）に入れ、50cpsのエチルセル
ロースの4 μ エタノール溶液を噴霧しながらセ
ファレキシン210gおよびラブリワックス210g
の粉末混合物を散布混合して粒剤を得る。この
粒剤は20~16メツシユ（0.864~1.13mm）で
あつた。

この粒剤を乾燥後、同装置を用いてエチルセ
ルロースの4 μ アルコール溶液を噴霧して α -

(11)

実施例2

実施例1で得た α - β 剤および実施例1で得た α -
 β 剤を1：1の割合で使用し、分包剤とした。

実施例3

30~60米国メツシユのグラニュー糖500g
をコーティングパンに入れ、さらにこれに、TP
-9（水素添加ナタネ油）290gおよびセファ
レキシン210gを混合してアトマイザー粉砕し
た混合粉末を加え、このコーティングパンを
140r.p.m.の回転下4 μ エチルセルロースのエ
タノール溶液を噴霧して該核のまわりに混合粉
末を付着せしめて造粒する。ついでこれを粒度
カットして20~32米国メツシユにしたもの
500gをコーティングパンに入れ、50°Cにて
送風下コーティングパンを150r.p.m.にて回転
せしめ、3 μ エチルセルロースのエタノール溶
液を噴霧してエチルセルロース被覆した粒剤を
得た。被覆に要する時間は約1時間であつた。

4 図面の簡単な説明

第1図はエチルセルロース被覆のみを施した

(13)

α - β 剤および α - β 剤を得た。

実施例4

セファレキシン210gおよびラブリワックス
290gよりなる粉末混合物、42~60米国メツ
シユのグラニュー糖300gおよび50cpsのエ
チルセルロースの4 μ エタノール溶液を用いて、
実施例1と同様にして α - β 剤を得、さらに実施例
1と同様にエチルセルロース被覆して α - β 剤
および α - β 剤を得た。

実施例5

セファレキシン210gおよびラブリワックス
290gよりなる粉末混合物、42~60米国メツ
シユのグラニュー糖700gおよび50cpsのエ
チルセルロースの4 μ エタノール溶液を用いて、
実施例1と同じ方法により α - β 剤を得た。

以上、実施例1~5で得た各剤を前記した実
験に使用した。

実施例6

実施例1で得た α - β 剤および α - β 剤を1：1
の割合で使用し、分包剤とした。

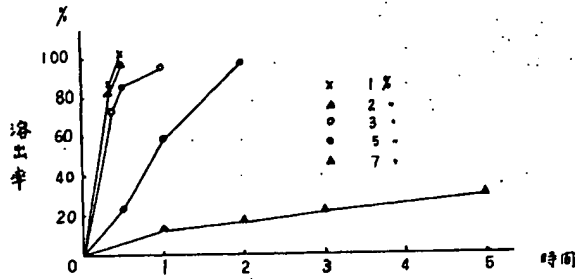
(12)

セファレキシン製剤（比較例）のセファレキシ
ン溶出率経時変化を示すグラフ；第2~3図は
セファレキシンと硬化油とからなる粒剤のセ
ファレキシン溶出率経時変化を示すグラフ；第4
-1および第4-2図はセファレキシンと硬化
油とからなる粒剤を食後および空腹時にそれぞ
れ投与した時のセファレキシンの血中濃度経時
変化を示すグラフ；第5~6図は本発明製剤の
セファレキシン溶出率経時変化を示すグラフ；
第7図は本発明製剤を食後投与した時のセファ
レキシンの血中濃度経時変化を示すグラフ；お
よび第8図は本発明の混合製剤を食後に投与し
た時のセファレキシンの血中濃度経時変化を示
すグラフである。

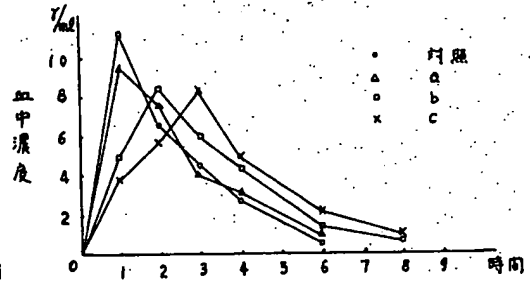
特許出願人 東洋薬造株式会社

代理人 猪 股 弘 子

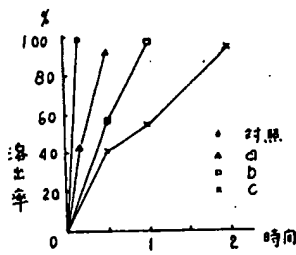
(14)



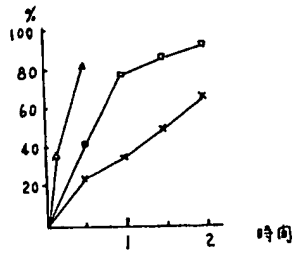
第1図



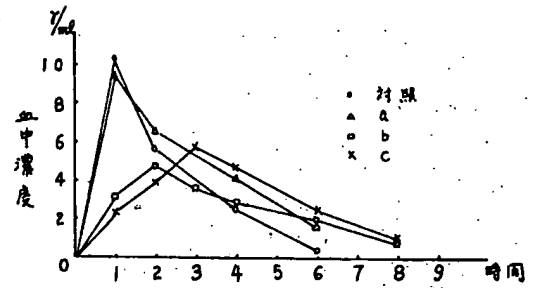
第4-1図 (食後)



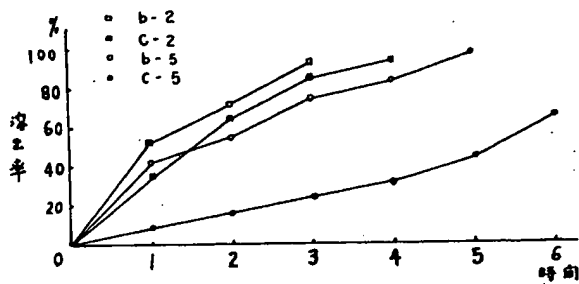
第2図 (pH 1.2)



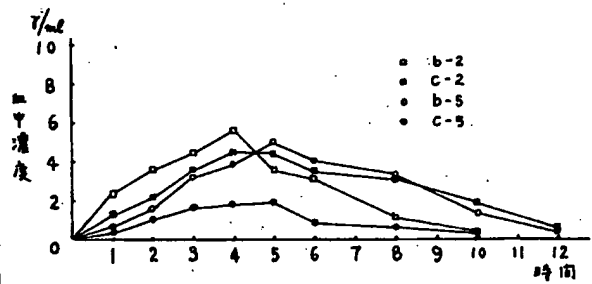
第3図 (pH 7.5)



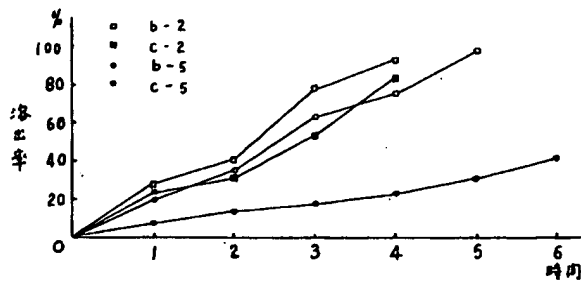
第4-2図 (空腹時)



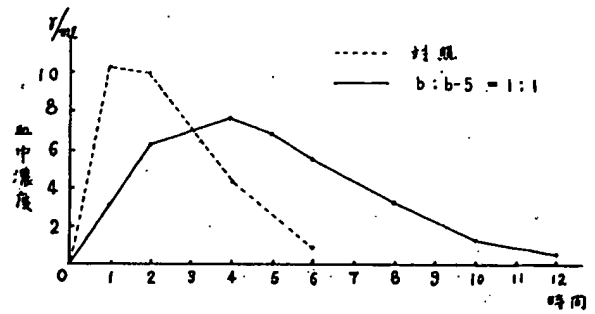
第5図 (pH 1.2)



第7図



第6図 (pH 7.5)



第8図

手続補正書(方式)

昭和34年3月21日

特許庁長官 熊谷 善二 殿

1 事件の表示

昭和33年特許願第117467号

2 発明の名称

持続性セブアレキシン製剤およびその製造方法

3 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 静岡県田方郡大仁町三福632の1

名称 東洋薬造株式会社

代表者 オカワ ミツ オ
小川 三 男

4 代理人 甲235

住所 横浜市磯子区洋光台4丁目1番33号

氏名 (8118)弁理士 猪股 弘 子

5 補正命令の日付

昭和34年1月6日

6 補正の対象

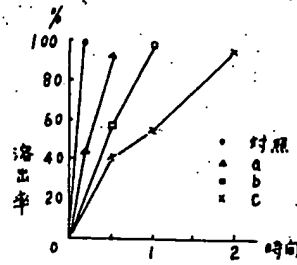
図面

7 補正の内容

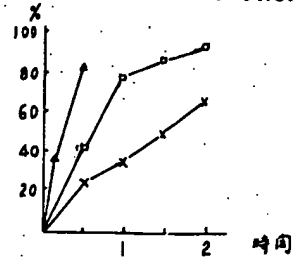
図面の浄書(内容に変更なし)



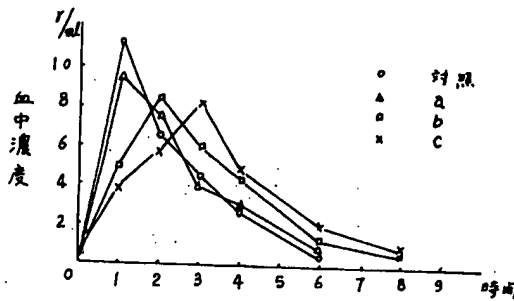
特開 昭55-4560(6)



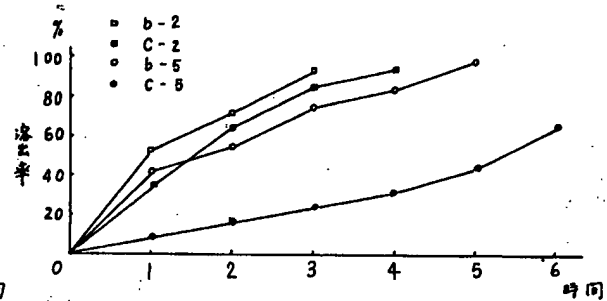
第2図



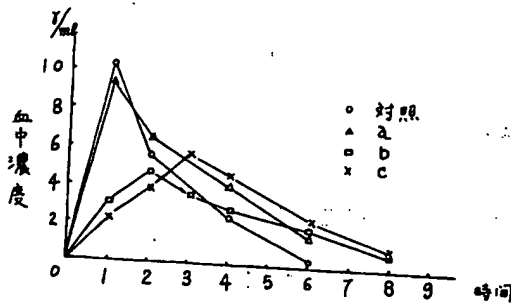
第3図



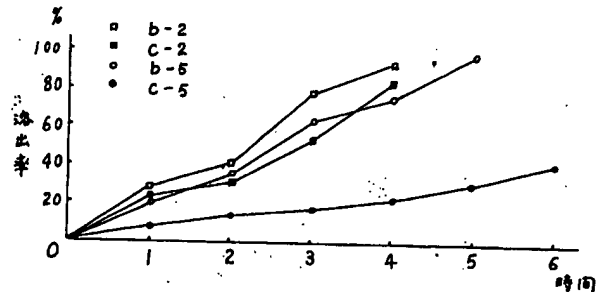
第4-1図



第5図



第4-2図



第6図

手 続 補 正 書 (自発)

昭和54年10月29日

特許庁長官 川 原 能 雄 殿

1. 事件の表示 昭和53年特許願第117467号
2. 発明の名称 持続性セフアレキシン製剤およびその製造方法
3. 補正をする者
事件との関係 特許出願人
住 所 静岡県田方郡大仁町三福632の1
名 称 東洋醸造株式会社
4. 代 理 人 〒235
住 所 横浜市磯子区洋光台4丁目14番33号
氏 名 (8118) 弁理士 猪 股 弘 子
5. 補正の対象 明細書の発明の詳細な説明の欄



上記粒剤製造の際に使用する結合剤としては、

- (5) 同第5頁第19行の「製薬」等」を「製薬）、メチルセルロース等」に訂正する。
- (6) 同第6頁第5行の「なわれない。表面被覆...」を次のように訂正する。(すなわち、「表面被覆」以下を改行する。)
「なわれない。
表面被覆...」
- (7) 同第10頁第13行の「所蔵」を「所載」に訂正する。
- (8) 同第10頁第16行の「サルミナ」を「サルシナ」に訂正する。
- (9) 同第13頁第18行の次に下記の文を加入する。

「実施例 7

ラブリワックス500gを塩化メチレン1500mlに溶解したものを40～50℃に保温した品川式万能混合攪拌機(三英製作所製)に入れ、攪拌しながらセフアレキシン

(2)

6. 補正の内容

- (1) 明細書第3頁第3行の「常に」を「単に」に訂正する。
- (2) 同第3頁第16行の「崩壊性」を「溶出性」に訂正する。
- (3) 同第5頁第2行の「本発明の粒剤を製造するには、」を「本発明の粒剤は次のようにして製造する。まず、」に訂正する。
- (4) 同第5頁第6～11行の「得られる粒子...結合剤としては、」を次のように訂正する。「あるいは溶解状またはペースト状とした硬化油に練合機でセフアレキシンを加えて混合し、この混合物を破砕した後、他の賦形剤と共に湿式法により円筒造粒する。この粒子の大きさは1.6～2.0mmメッシュが好ましい。このように造粒したものにエチルセルロースを被覆する。エチルセルロースを被覆するには、一旦上記粒剤を乾燥した後、再び同装置を用いてエチルセルロース被覆液をスプレーすればよい。

(1)

325gを添加し充分に混合する。混合物を40℃にて4時間乾燥後、整粒機(菊水製作所製オツシレータ)により50mmメッシュ以下とし、微結晶セルロース(商品名:アビセル)300g、乳糖250gと共に上記品川式万能混合攪拌機中でメチルセルロース125gを含む溶液(塩化メチレン/エタノール=1:1)650mlを添加して練合する。

練合混合物を円筒型造粒機(菊水製作所製)により径1mm、長さ1～3mmの円柱状顆粒となし、ミゼットドライヤー(不二パウダル)中、50℃で30分間乾燥する。

上記乾燥物を遠心流動装置に入れ、エチルセルロースの4%アルコール溶液を噴霧して粒剤を得た。

(以上)

(3)